

氏名	小清水 一 郎		
学位(専攻分野)	博 士(理 学)		
学位授与番号	博 甲 第 1141 号		
学位授与の日付	平成 5 年 3 月 28 日		
学位授与の要件	自然科学研究科生物資源科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)		
学位論文題目	Morphological and pharmacological studies on experimental pituitary hemorrhage in mice. (マウスの実験的下垂体出血の形態学的及び薬理学的研究)		
論文審査委員	教授 小林 靖夫	教授 山口 恒夫	教授 上島 孝久
	教授 田中 基之	教授 佐藤亮太郎	

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

非特異的ストレス実験を行っていたときに、種々の高張液の腹腔内注射によりマウス下垂体前葉のみに急性で激しい出血を起こすことを偶然に発見した。本研究では、下垂体前葉出血後の形態変化を顕微鏡及び電顕で観察し、更に薬理学的解析により出血機構の解明に努めた。結果は次の 3 点に要約される。

- 1) 高張溶液腹腔内注射による下垂体前葉出血後、3 日から 4 週間までの下垂体連続切片から腺体各部の体積を計測した。出血に伴う壊死変性は、出血 3 日後に前葉体積の 55% を占めたが、4 週後には 3.5% と予想外に早く退縮する事が判明した。一方、残存前葉細胞部域の体積は、出血 2 週後まで縮小し、4 週後に出血前体積の 1/2 までの回復に止まった。
- 2) 出血後の前葉回復が遅いことから、エストロゲン投与による前葉細胞回復への効果を電子顕微鏡で観察した。エストロゲン 3 週間暴露で、プロラクチン細胞の肥大と増加、成長ホルモン細胞の減少及び無顆粒細胞数の増加がみられた。
- 3) 下垂体前葉出血を起こさない量の高張液に拘らず、カテコールアミン、ドーパミン作動薬などの前処理により前葉出血が起きた。逆に、出血を誘起する量の高張液にも拘らず、ドーパミン抑制剤や麻酔剤（ペントバルビタール）の前処理により前葉出血は抑制された。特にメトクロプラミドとペントバルビタールの組み合わせ処理により、出血は完全に阻止された。これらの結果は、下垂体前葉血管の強いうっ血を起こす条件で出血が起き、うっ血を解消する条件で出血が抑制されと考えられる。また、下

垂体前葉にのみ出血が起きるのは、前葉血管構築の特異性に起因するものと推論される。

## 論文審査の結果の要旨

非特異的ストレス実験を行っていたときに、種々の高張液の腹腔内注射によりマウス下垂体前葉のみに急性で激しい出血を起こすことが判った (kobayashi et al., 1982)。本研究では、下垂体前葉出血後の形態変化を光顕及び電顕で観察し、更に薬理学的解析により出血機構の解明に努めた。結果は次の通りである。

- 1) 高張溶液腹腔内注射による下垂体前葉出血後、3日から4週間までの下垂体連続切片から腺体各部の体積を計測した。出血に伴う壊死変性は、出血3日後に前葉体積の55%を占めたが、4週後には3.5%と予想外に早く退縮した。大量の壊死変性細胞の消化吸収は、下垂体腔で行われることが示唆された。一方、残存前葉細胞部域の体積は、出血2週後まで縮小し、4週後に出血前体積の1/2までの回復に止まった。
- 2) 出血後の前葉回復が遅いことから、エストロゲン投与による前葉細胞回復への効果を電子顕微鏡で観察した。エストロゲン3週間暴露で、プロラクチン細胞の肥大と増加、成長ホルモン細胞の減少及び無顆粒細胞数の増加がみられた。
- 3) 下垂体前葉出血を起こさない量の高張液にも拘らず、カテコールアミン、ドーパミン作動薬の前処理により前葉出血が起きた。逆に、出血を誘起する量の高張液にも拘らず、ドーパミン抑制剤や麻酔剤（ペントバルビタール）の前処理により前葉出血は抑制された。特にメトクロプラミドとペントバルビタールの組み合わせ処理により出血は完全に阻止された。これらの結果は、下垂体前葉血管の強いうっ血を起こす条件で出血が起き、うっ血を解消する条件で出血が抑制されと考えられる。また、下垂体前葉にのみ出血が起きるのは、前葉血管構築の特異性に起因するものと推論される。

これらの結果は、下垂体腔機能の新しい展開と、下垂体出血機構の解明に寄与しており、今後臨床的にもヒト下垂体出血の際の高い死亡率を低下させ、その予防に役立つことが期待できる。

学位論文、論文発表、参考論文を総合的に判断した結果、博士学位論文に値するものと認定する。